

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR MAURICE ROCH

De la valeur diagnostique et pronostique de la formule leucocytaire dans la fièvre typhoïde

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeszua Erlich vel Sluszny

Varsovie (Pologne).

GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1927

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR MAURICE ROCH

De la valeur diagnostique et pronostique de la formule leucocytaire dans la fièvre typhoïde

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeszua Erlich vel Sluszny

Varsovie (Pologne).



GENÈVE

IMPRIMERIE DU COMMERCE, BOULEVARD CARL-VOGT, 79

1927

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Prof. M. ROCH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 Septembre 1927.

Le Doyen :

Dr M. ROCH.

A la mémoire de mon père.

Nous tenons à exprimer notre respectueuse reconnaissance à Mr le Professeur ROCH pour la bienveillance qu'il nous a témoigné au cours de notre travail.

Nous remercions aussi cordialement Mr le Docteur MOSER, chef de Clinique, pour ses conseils et son aide précieux.

INTRODUCTION

La symptomatologie clinique de la fièvre typhoïde est assez caractéristique pour que le plus souvent le diagnostic en puisse être posé sans difficulté au lit même du malade : fièvre progressive avec bradycardie relative, diarrhée, splénomégalie, taches lenticulaires, ulcérations pharyngées, sont autant de symptômes de valeur relative, mais dont l'association permet de reconnaître l'infection éberthienne avec une quasi-certitude. Il est cependant bien des formes atypiques, surtout au début et durant la première semaine dont le diagnostic est très délicat ; on connaît les cas simulant une appendicite, une péritonite, une affection pulmonaire aiguë, une angine... et la perplexité du clinicien peut être grande, qui doit trancher entre grippe, septicémie, granulie tuberculeuse ou typhoïde, qui parfois même n'ose éliminer la malaria, la fièvre de Malte.

Jusqu'à la fin du siècle dernier la clinique privée du secours laboratoire restait, en face de tels cas, bien souvent dans l'incertitude et l'expectative.

Un très grand progrès fut réalisé en 1896 par WIDAL, qui montra la propriété qu'a le sérum des typhiques d'agglutiner même à une faible dilution et de façon spécifique le bacille d'Eberth. La valeur pratique de ce « séro-diagnostic » est considérable, puisque grâce à sa grande précision il permet même de différencier les cas relevant du bacille de Gartner. Les renseignements fournis par cette méthode très simple sont applicables à la clinique quotidienne ; ils sont de plus d'une grande sûreté car il est démontré que ce pouvoir agglutinant du sérum du malade se développe avec une constance presque absolue. Le seul défaut de ce séro-diagnostic de Widal tient au fait qu'il n'apparaît qu'après une semaine de fièvre au moins, que souvent il faut même attendre passablement plus longtemps avant de pouvoir faire état d'une réaction négative persistante et éliminer de ce fait une dothienenterie.

Un autre procédé de laboratoire est heureusement venu remédier à cette catence de la séro-réaction de Widal au début de la maladie, c'est l'hémoculture qui fut mise au point en 1900 par SCHOTTMÜLLER et CASTELLANI. Ces auteurs montrèrent la grande fréquence de la bacillémie durant la première semaine de la fièvre typhoïde et la facilité avec laquelle elle pouvait être mise en évidence. Le grand intérêt de cette méthode est de permettre bien souvent un diagnostic de certitude et très précoce, mais là aussi certains points enlèvent à la méthode sa valeur absolue : une hémoculture demeurant stérile n'implique pas que le bacille d'Eberth soit hors de cause, car la bacillémie peut manquer ou du moins n'être que très fugace. Il est de règle que l'hémoculture devienne négative qu'au bout d'une semaine, à un moment où, comme nous venons de le voir, le pouvoir d'agglutination du sérum n'est souvent pas encore développé ; il existe ainsi dans la fièvre typhoïde une période intermédiaire, à la fin de la première semaine, où soit le séro-diagnostic, soit l'hémoculture sont en défaut et c'est précisément ce moment que le plus souvent le malade se présente au médecin. Force est donc à ce moment de recourir à d'autres moyens pour déterminer la nature éberthienne ou non d'un état fébrile. Nous ne ferons que signaler les quelques autres méthodes qui ont été proposées : réaction de fixation, pouvoir opsonique du sérum, ophtalmo-diagnostic, diazo-réaction d'Ehrlich, recherche du urochromogène de Weiss, car ces méthodes n'ont pas fait leur preuve ou sont peu applicables à la clinique courante. Il en est cependant une, sur laquelle nous voudrions insister ici et dont la valeur a été diversement estimée par les auteurs, c'est la recherche de la formule leucocytaire sanguine.

Certains auteurs, particulièrement NÆGELI, font grand cas de cette formule, et proposent ce moyen pour le diagnostic précoce d'une dothienenterie ; pour d'autres, au contraire, comme WIDAL, LEMIERRE, et ABRAMI : « on ne saurait, accorder à l'examen hémoleucocytaire des typhoïdiques la valeur diagnostique ou pronostique que lui donnent certains observateurs ».

Dès l'abord, le point de vue de NÆGELI semble justifié, car de l'avis de presque tous les auteurs, la formule leucocytaire de la thyphoïde est assez particulière (leucopénie et lymphocytose relatives) et pourrait donc servir au diagnostic. Si cependant les auteurs français précités n'accordent pratiquement pas de valeur diagnostique à cet examen de la formule sanguine, cela tient à l'inconstance de cette formule particulière, ce qui lui enlève de son intérêt lorsque on recourt à elle pour éclairer un cas concret; de plus d'autres affections que la thyphoïde peuvent présenter une semblable leucopénie, autre cause d'imprécision.

Entre ces deux opinions divergentes il est peut-être un moyen-terme, sans lui accorder la valeur absolue d'un séro-diagnostic ou d'une hémoculture la formule leucocytaire est peut-être susceptible de fournir des renseignements utiles au diagnostic d'un thyphique présumé.

C'est ce que nous projetons d'étudier dans ce travail, en recourant pour cela aux matériaux qui nous sont fournis par les thyphiques traités depuis 10 ans à la Clinique Médicale de Genève.

CHAPITRE I

L'hématologie de la fièvre typhoïde.

Il y a plus de quarante ans déjà, que HALLA et que HAYEM signalaient la leucopénie comme caractérisant le sang des typhoïdiques. La majorité des nombreux travaux faits depuis lors sur ce sujet ont confirmé et précisé cette constatation; citons les mémoires de PICK, de LIMBECK, de VON JACKSCH en Allemagne, de CHANTEMESSE, de CABOT en France. Quelques auteurs cependant ne se sont pas ralliés absolument à ces données et admettent au contraire que normalement le sang dans la typhoïde présente de la leucocytose avec polynucleose relatives (STIÉNEN), cela tout au moins durant la première période de l'affection (KLEIN, APORTIÉ, EWING).

C'est principalement NÆGELI qui, en 1898-1900, s'est livré à une étude approfondie du sang des typhiques en établissant au jour le jour la formule leucocytaire de ses malades durant tout le cours de leur affection. Il est arrivé à des conclusions très précises qui l'ont conduit à proposer l'examen du malade présumé typhique comme moyen de diagnostic différentiel précoce et simple d'avec d'autres pyrexies.

Considérant le taux de 7000 globules blancs par mm^3 comme physiologique, NÆGELI admet que dans plus de 90 % des cas de typhus ce nombre est abaissé, que cette diminution se manifeste, sinon déjà le premier jour de la fièvre, du moins dans le courant de la première semaine et qu'elle s'accroît jusqu'au moment du déclin de l'infection. De plus l'équilibre leucocytaire habituel se rompt en faveur des polynucléaires, la diminution portant principalement sur les lymphocytes (ce qui met bien en évidence la formule établie avec le nombre absolu de chaque variété de globules blancs).

Ces modifications leucocytaires s'opposent nettement à celles que l'on enregistre dans la pneumonie, la bronchopneumonie, les entérites aiguës, les septicémies à streptocoques ou staphylocoques.

Malheureusement la fièvre typhoïde n'est pas la seule affection leucopénisante. la grippe l'est souvent aussi et parfois même la granulie tuberculeuse aiguë, deux affections qui précisément sont d'un diagnostic différentiel souvent difficile avec la typhoïde.

Un second point mis en lumière par NÆGELI est celui de la valeur pronostic de la formule leucocytaire ; il semble bien qu'une leucopénie très accentuée et progressive, descendant en dessous de 2000 soit de mauvais aloi. Nos observations le confirment en général, et cela se comprend puisque l'on sait que cette leucopénie typhique ne tient pas tant à un chimiotactisme négatif, qu'à une atteinte de la moëlle osseuse par les toxines microbiennes qui sidèrent le système hæmatopoiétique, la fonction protectrice, anti-infectieuse des leucocytes se trouve paralysée.

On constate dans de tels cas des altérations manifestes des polynucléaires restant dans la circulation (pynose, vacuolisation) et la moëlle osseuse montre une prédominance de myéloblastes sur les myélocytes, ceux-là étant incapables d'évoluer en ceux-ci.

Un troisième point enfin sur lequel ont insisté NÆGELI et d'autres est la possibilité, grâce à la formule leucocytaire, de dépister une complication de la maladie, même avant qu'elle se manifeste cliniquement (abcès, ostéites, phlébite, perforations, infections surajoutées, bronchopneumonies). De suite la leucocytose apparaît avec augmentation principalement des polynucléaires. Cette réaction ne ferait défaut que dans quelque cas, particulièrement graves ou précisément l'atteinte des organes hématopoiétiques est trop profonde pour que la moëlle puisse répondre aux processus septiques.

CHAPITRE II

Constatations personnelles.

En dépouillant les observations des typhiques hospitalisés durant ces dix dernières années à la Clinique Médicale de Genève, nous avons constaté que sur 91 malades traités, 11 sont morts, ce qui donne une mortalité de 12 %. Cette proportion correspond aux taux habituellement indiqués dans les traités (15 à 20 %); elle est plutôt faible si l'on tient compte que les cas graves surtout sont dirigés sur l'hôpital.

Le séro-diagnostic de Widal a été pratiqué dans 89 cas. Il a montré la présence du bacille d'Eberth 78 fois, celle du bacille paratyphique A 6 fois, celle du bacille paratyphique B 4 fois. Une seule fois la réaction d'agglutination est restée négative pendant les deux mois qu'a duré le séjour du malade, mais la culture du sang (bacille mobile, mais qui n'a pu être identifié), l'aspect clinique et la notion d'épidémité ont permis toutefois d'affirmer la diéthentérie. Notons que dans ce cas la leucocytose se montrait assez élevée, (12400, 71 % des polynucléaires) sans qu'il y ait eu des complications. Nous devons donc mettre à part ce cas atypique à plusieurs points de vue et que l'examen de la formule sanguine n'a pas contribué à préciser.

§ 1. *Nombre global des leucocytes.* Dans 72 cas la formule sanguine a été déterminée dans les 2 premières semaines de l'hospitalisation. Les résultats peuvent se résumer dans le tableau ci-dessous :

Dans 17 cas le nombre des globules blancs est de 9 - 16000, soit 23,5 %					
» 3	»	»	»	»	8 - 9000, » 4,2 %
» 10	»	»	»	»	7 - 8000, » 13,8 %
» 13	»	»	»	»	6 - 7000, » 18 %
» 6	»	»	»	»	5 - 6000, » 8,3 %
» 11	»	»	»	»	4 - 5000, » 15,2 %
» 6	»	»	»	»	3 - 4000, » 8,3 %
» 4	»	»	»	»	2 - 3000, » 5,5 %
» 2	»	»	»	»	2000 » 2,7 %

Admettons que le nombre physiologique de globules blancs est de 7 à 9000, nous voyons que de nombre a été :

augmenté dans	23,5 %	des cas
normal	» 18 %	»
diminué	» 58,5 %	»

Il est intéressant de relever que dans la plupart des cas, où cette leucocytose est augmentée, nous ne notons pas de complications particulières, sauf peut-être un malade mort d'embolie pulmonaire (12400). Notre statistique confirme par contre la gravité des cas dont la leucopénie est extrême et va en s'accroissant (pneumonie, hémorragie intestinale avec 2170 ; perforation et péritonite avec 1550, morts tous les deux).

Nous devons mettre à part un cas très atypique, ayant cliniquement tous les signes d'une fièvre typhoïde, une agglutination très positive pour le para A seulement, une hémoculture, qui plusieurs fois a montré le même bacille avec le caractère de l'Eberth, mais ne réduisant pas le rouge neutre, ne faisant pas fermenter ni le glucose ni le lactose. Chez ce malade la leucocytose oscillait de 11,000 à 42,000 avec 75 à 80 % de polynucléaires et aucun élément atypique. La guérison est survenue sans complication.

§ II. *Equilibre leucocytaire*. Nous pouvons faire état de 49 cas chez lesquels l'équilibre leucocytaire a été établi avec précision.

Nous avons condensé ces formules dans les 3 tableaux suivants, qui nous donnent au cours de chaque septenaire les nombres absolus et le pourcentage des polynucléaires, des lymphocytes et des grands mononucléaires.

TABLEAU I

Polynucléaires.

Périodes	Maximum	Minimum	Moyenne de tous les cas	Maximum	Minimum	Moyenne de tous les cas
I septenaire	7483	3596	5347	82 %	40 %	69 %
II »	8151	2236	4650	91 %	56 %	68 %
III »	14110	1041	4563	81 %	33 %	62,5 %
IV »	6770	1204	3019	84 %	55 %	68 %
Plus tard	11049	3720	7171	87 %	54 %	70 %

TABLEAU II

Lymphocytes.

Périodes	Maximum	Minimum	Moyenne de tous les cas	Maximum	Minimum	Moyenne de tous les cas
I septenaire	1897	298	793	18 %	4 %	9 %
II »	2846	310	1958	35 %	7 %	19 %
III »	9350	170	1798	55 %	4 %	26 %
IV »	1744	363	701	37 %	11 %	24 %
Plus tard	2652	381	1654	28 %	3 %	17 %

TABLEAU III

Gros mononucléaires.

Périodes	Maximum	Minimum	Moyenne de tous les cas	Maximum	Minimum	Moyenne de tous les cas
I septenaire	2245	105	1203	27 %	1 %	16,5 %
II »	1730	172	653	22 %	2 %	10,5 %
III »	1802	37	622	26 %	2 %	9 %
IV »	976	27	320	14 %	3 %	7 %
Plus tard	3410	1	1261	22 %	4 %	12,5 %

Nous constatons à l'examen de ces tableaux que la leucopénie est habituelle, durant les premières semaines de la maladie (50,5 % des cas), mais qu'elle n'est pas constante et que au contraire dans 23,5 % des cas on trouve une certaine leucocytose, indépendamment de toute complication clinique.

Nous, relevons, comme un phénomène nettement plus typique (100 % de nos cas), que le taux des lymphocytes est abaissé au début de la maladie et que c'est principalement à cette lymphopénie qu'est due la diminution globale des leucocytes. Dans les semaines suivantes, le taux des lymphocytes revient à la normale et la leucopénie relève dès ce moment d'une diminution uniforme des divers éléments leucocytaires.

Dans les cas de notre statistique, où la formule sanguine a été établie encore après quatre semaines d'évolution, nous enregistrons une tendance au retour à la normale.

CHAPITRE III

—

CONCLUSIONS

1^o Basant notre statistique sur le chiffre relevé dans les observations de la Clinique Médicale de Genève, nous constatons que la leucopénie est habituelle dans la typhoïde, qu'elle s'accroît jusqu'à la 3^{me} ou 4^{me} semaine, mais que ce phénomène n'a rien d'absolu et que les cas qui font exception sont assez fréquents (23,5 %). En conséquence, cette recherche de la leucopénie est utile et doit être faite en présence d'une fièvre typhoïde supposée, mais il ne faut attribuer à la réponse donnée qu'une valeur relative, demandant à être interprétée.

2^o L'étude de l'équilibre leucocytaire nous montre que dans la première semaine la leucopénie est surtout due à une diminution des lymphocytes (9 % au lieu de 15 %) et que dans les semaines suivantes ils ont une tendance à augmenter comme pourcentage. Cette lymphopénie du début de la typhoïde nous est apparue constante (100 % des cas). Associée à la leucopénie globale elle aurait donc une valeur plus absolue pour le diagnostic précoce de la typhoïde et mériterait d'être recherchée systématiquement.

3^o Une leucopénie accentuée et progressive est de mauvais pronostic. ¹⁾

¹⁾ Au moment de corriger les épreuves, nous avons connaissance du travail de CHALIER et MOREL dans les *Annales de Médecine* de juillet 1927 sur *Les éléments figurés du sang dans la fièvre typhoïde*. Leurs conclusions sont à peu près parallèles aux nôtres, notamment en ce qui concerne la lymphopénie du début de l'affection.

BIBLIOGRAPHIE

- APOINTIE RADRELS — Congress Roma 1894.
ARNETH — *Klinische Wochenschrift* 1927, N° 30.
CABOT — *Traité d'hématologie* 1887.
CHALIER et MOREL — *Anales de Médecine* Juillet 1927, N° 2.
HAYEM — *Traité d'hématologie*, Paris 1889.
JAKSCH — *Prager Medizinische Wochenschrift* 1890, N° 31.
KLEIN — *Müncher medizinische Wochenschrift* 1903.
LOMMEL — *Virchovs Archive für pathologische Anatomie und Physiologie* 1921, N° 232, p. 455.
WERKLEN et WOLF — *Annales d'anatomie pathologique* 1927, tome IV, N° 6.
NÆGELI — *Deutsche Archive für Klinische Medizin* 1900.
— *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik* 1923.
SABRAZES — *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang* 1925.
WIDAL, LEMIERRE et ABRAMI — La fièvre typhoïde, dans *Traité de Médecine de ROGER, WIDAL et TEISSIER*.
-

